



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



SECCIÓN PIE DIABÉTICO. MESA REDONDA: EL PIE DIABÉTICO ANTES DE LA ÚLCERA

Factores de riesgo en el pie diabético

J.I. Blanes Mompó, B. Al-Raies Bolaños y S. Fernández González

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul, Hospital de Manises, Valencia, España

Hay diversos factores que facilitan la aparición y progresión de las lesiones del pie diabético dentro de la evolución del pie normal, pie de riesgo, úlcera no complicada, úlcera complicada y amputación. Existen factores predisponentes, de los que, junto con otros, el más característico es la neuropatía y el más grave la isquemia; factores desencadenantes, el traumatismo, generalmente mecánico, sea extrínseco por zapatos o intrínseco por deformidad, y factores agravantes, entre los que destaca la isquemia y la infección. El conocimiento de éstos permitirá la prevención de las complicaciones y facilitará la consecución de un pie normal.

Introducción

El llamado pie diabético es un proceso que se desarrolla debido a la interacción de diferentes factores. Unos factores predisponentes, que pueden ser primarios, entre los que destaca la neuropatía diabética asociada en mayor o menor grado a la macro y microangiopatía, o secundarios, que dan lugar a un pie vulnerable, de alto riesgo. Sobre él actuarán unos factores precipitantes o desencadenantes, de los que el más importante es el traumatismo mecánico, provocando una úlcera o necrosis. Una vez establecida la lesión ejercen su acción unos factores agravantes, que son: la infección, que puede provocar daño tisular extenso; la isquemia, que retrasará la cicatrización, y la neuropatía, que evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante.

Desarrollo

El conocimiento de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo del pie diabético es esencial para su cuidado óptimo, pues modificándolos podemos restaurar o mantener el pie intacto, pudiendo alcanzar así el objetivo propuesto,

que no es más que conservar la extremidad y mantener un pie sano para que el paciente pueda hacer una vida completamente normal¹. Podemos diferenciar factores predisponentes, desencadenante o precipitantes y agravantes.

Factores predisponentes

Neuropatía diabética

La forma más frecuente, y que predispone a la aparición de úlceras en el pie, es la polineuropatía simétrica distal, que afecta las fibras somáticas (sensitivomotoras) y autonómicas. Generalmente es crónica de aparición insidiosa, aunque puede ser aguda de instauración brusca. Afecta predominantemente a miembros inferiores². Se encuentra aproximadamente en un 30% de los diabéticos³, aumentando su prevalencia conforme aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad, afecta al 10% de diabéticos en el momento del diagnóstico y hasta al 50% a los de 25 años de evolución⁴. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la neuropatía es la hiperglucemia mantenida⁵. Aparece neuropatía tanto somática (sensitiva y motora) como autonómica. La neuropatía sensitivomotora es la más frecuente. Es simétrica, bilateral y con una distribución en calcetín. La sensitiva generalmente afecta primeramente a las fibras nerviosas pequeñas provocando la pérdida de la sensación de dolor y temperatura, y posteriormente a las grandes, disminuyendo el umbral de percepción de vibración y la sensibilidad superficial. La clínica es inespecífica e incluso puede ser asintomática. Debido a ella, los diabéticos no son capaces de detectar los cambios de temperatura, el exceso de presión producido por zapatos ajustados o cualquier otro traumatismo mantenido². La polineuropatía motora provoca atrofia y debilidad de los músculos intrínsecos del pie, perdiéndose la función de estabilización de las articulaciones

metatarsofalángicas e interfalángicas, permitiendo una contractura dinámica de los flexores y extensores largos, lo que provoca dedos en martillo y dedos en garra, que conducen a la protrusión de las cabezas de los metatarsianos y a una distribución anormal de las cargas en el pie². La neuropatía autonómica da lugar a:

- Anhidrosis por afectación de fibras simpáticas posgangliónicas a las glándulas sudoríparas, lo que provocará piel seca o fisuras y formará tejido calloso en áreas de carga⁶.
- En ausencia de patología obstructiva arterial provoca aumento de flujo sanguíneo por apertura de *shunts* AV, disminuyendo la perfusión de la red capilar y aumentando la temperatura de la piel, lo que da lugar a un trastorno postural en la regulación del flujo y respuesta inflamatoria anormal a la agresión tisular⁷.
- Edema neuropático y aumento de presión venosa⁸.

La consecuencia final de la neuropatía diabética y una de sus peores consecuencias puede ser la neuroartropatía de Charcot. Todos los pacientes con este trastorno presentan úlcera en el pie⁹. La pérdida de sensibilidad provocada por la neuropatía conduce a traumatismos repetitivos, lo que provoca distensión ligamentosa y microfracturas. El paciente continúa soportando peso, lo que provoca una destrucción articular progresiva. Esto es acelerado por la denervación simpática de la microcirculación que da lugar a hiperemia, lo que aumenta la actividad osteoclástica con resorción ósea, atrofiando la estructura ósea. Hay destrucción ósea con fracturas, subluxaciones y reacción perióstica hipertrófica¹⁰.

La neuropatía, con o sin isquemia asociada, está implicada en la fisiopatología de la úlcera del pie diabético entre el 85 y el 90% de los casos¹¹⁻¹³.

Macroangiopatía diabética

La macroangiopatía diabética está implicada en la etiopatología de la úlcera del pie diabético entre el 40 y el 50% de los casos, generalmente asociada a neuropatía^{11,12}. No es más que una arteriosclerosis en pacientes diabéticos, sin diferencias en el tipo de lesión anatomopatológica. Sin embargo aparece a una edad más temprana, con similar incidencia en ambos sexos¹⁴ y con diferente localización de las lesiones, pues suele ser multisegmentaria, bilateral y distal¹⁵. En los diabéticos hay mayor afectación de troncos distales, estando presente el pulso poplíteo en un 30% de los casos, cosa rara de forma aislada en pacientes no diabéticos¹⁵. Tienen también mayor tendencia a desarrollar lesiones arteriosclerosas en otras regiones del sistema arterial, como las arterias coronarias¹⁶ y carótidas¹⁷.

En los diabéticos, es característica la calcificación de la capa media (esclerosis de Mönckeberg). Aparece en vasos de mediano calibre. Se produce por denervación simpática secundaria a neuropatía autonómica¹⁸. Da lugar a arterias mucho más duras e incompresibles por el manguito de presión haciendo la medición de la presión en el tobillo poco valorable¹⁹. Hay relación entre la presencia de nefropatía diabética y la aparición de calcificación de la media¹⁹. Es menos frecuente cuanto más distales son las arterias, desde el talón a los dedos, razón por la cual la valoración de la perfusión es mejor realizarla en los dedos del pie²⁰.

Microangiopatía diabética

Existe una amplia controversia acerca de la importancia real de la microangiopatía en la fisiopatología del pie diabético²¹. No hay disminución de la luz, pero sí un engrosamiento de la membrana basal capilar secundario a hiperglucemia, glucosilación no enzimática de colágeno y proteoglicanos, y susceptibilidad genética²² siendo poco probable que cause, por sí misma, úlcera en el pie diabético. El último responsable de la úlcera es el fracaso de la función de la microcirculación, que en diabéticos se debe a una interacción de los efectos que sobre ella tienen la neuropatía, la macroangiopatía y la propia microangiopatía. La neuropatía, sobre todo la autonómica²³, provoca aumento del flujo en reposo por los *shunts* AV, evitando los capilares nutritivos, disminución de la respuesta vasodilatadora en respuesta a estímulos como dolor, isquemia, calor y disminución de la vasoconstricción postural, lo que condiciona aumento de la presión capilar y del flujo en la bipedestación dando lugar a edema. La arteriosclerosis, en caso de isquemia, produce disminución de la respuesta vasoconstrictora postural²⁴, con disminución de la hiperemia reactiva²⁵. Estas anomalías desaparecen tras la revascularización²⁶. La microangiopatía provoca disminución de la acción vasodilatadora en respuesta al calor, al traumatismo local, a la obstrucción arterial y a los cambios posturales en la diabetes de reciente aparición^{23,25}. Estas anomalías funcionales apoyan la hipótesis hemodinámica de la génesis de la microangiopatía que defiende que las anomalías precoces en la presión y el flujo microvascular provocan daño endotelial y cambios estructurales, limitando su capacidad vasodilatadora²⁷. Además, tanto la neuropatía autonómica, la isquemia como la microangiopatía provocan disminución de la hiperemia reactiva, lo que reduce la respuesta inflamatoria a traumatismo e infección, disminución de la vasoconstricción inducida posturalmente y mala distribución del flujo sanguíneo.

Otros factores

Hay factores hematorreológicos en los diabéticos como hiperfibrinogenemia, aumento de la agregación plaquetaria, disminución de la actividad fibrinolítica²⁸, disminución de la deformabilidad de células rojas y blancas²⁹ o aumento de la viscosidad sanguínea³⁰, e inmunológicos, con alteración de la diapedesis, adherencia leucocitaria, quimiotaxis, fagocitosis y lisis intracelular, así como alteraciones de las inmunoglobulinas; estos aspectos están agravados por un mal control de la glucemia³¹, que favorece la ulceración.

La limitación de la movilidad articular predispone también a la aparición de una úlcera al aumentar la presión plantar³². Afecta sobre todo a la articulación subtalar y a la primera articulación metatarsofalángica, y se produce por glucosilación no enzimática de las proteínas del colágeno.

Hay otros factores clínicos predisponentes para la aparición de una úlcera en el pie diabético como son la deformidad que provoca la neuropatía motora, la disminución de la agudeza visual y los antecedentes de úlcera o amputación. Esto ha hecho que se desarrollen diversas clasificaciones de riesgo como la escocesa, que diferencia 3 estadios de riesgo: bajo riesgo, sin isquemia, pérdida de sensibilidad, deformidad, úlcera previa, sin úlcera previa ni antecedentes de úlcera;

riesgo moderado, sin antecedentes de úlcera y, además, o isquemia o pérdida de sensibilidad, o deformidad o disminución de la agudeza visual, y riesgo alto con antecedentes de úlcera o amputación o ausencia de pulso e insensibilidad, o presencia de callo o deformidad más ausencia de pulso o insensibilidad³³. Los pacientes del grupo de alto riesgo tuvieron 83 veces más posibilidades de desarrollar una úlcera y los de riesgo moderado 6 veces que los de bajo riesgo.

Pero quizá la clasificación más utilizada de riesgo es la de la International Working Group on the Diabetic Foot. Diferencia 6 grupos: 0, sin neuropatía ni isquemia; 1, con neuropatía, sin isquemia ni deformidad; 2A, con neuropatía y deformidad, sin isquemia; 2B, con isquemia; 3A antecedente de úlcera, y 3B, antecedente de amputación, existiendo un incremento de riesgo progresivo en la aparición de úlcera, infección, amputación e ingreso³⁴ (tabla 1).

Factores desencadenantes o precipitantes

La neuropatía, sobre todo, asociada en ocasiones a la isquemia, junto con el resto de los factores descritos son los que sitúan al pie del diabético en riesgo de ulceración. Pero es su combinación con otros factores, los llamados precipitantes o desencadenantes, lo que provoca la aparición de la úlcera. Estos factores pueden ser extrínsecos o intrínsecos, y generalmente se asocian ambos tipos³⁵. Los factores extrínsecos principales son los traumatismos, principalmente mecánicos, aunque también pueden ser térmicos, por quemaduras no detectadas debido a la insensibilidad, o químicos, por agentes queratolíticos con ácido salicílico¹. Los traumatismos mecánicos generalmente se producen por zapatos mal ajustados, que parece ser el factor precipitante más frecuente para la aparición de úlceras, sean neuroisquémicas o neuropáticas¹¹, sea por el roce de la punta o el talón en pies isquémicos o por la presión mantenida y aumentada por un callo o deformidad.

Cualquier deformidad del pie como dedos en martillo, dedos en garra, hálux valgus, artropatía de Charcot o bien la limitación de la movilidad articular³² condiciona un aumento de la presión plantar máxima en la zona, provocando la formación de callos, que son lesiones preulcerosas³⁶. La mayoría de los pacientes con úlceras en el pie tienen elevada la presión plantar máxima³⁷, apareciendo la úlcera en la zona de presión plantar elevada³⁸. Este aumento de presión se suele localizar y es mayor en pacientes con neuropatía, deformidad, callo, úlcera previa o amputación previa, considerándose el umbral ulceroso por encima de 87,5 N/cm²,

aunque nuevas teorías apuntan a que es más el número de ciclos de estrés en la marcha sobre una zona de aumento de la presión plantar que la propia presión en valores absolutos³⁹.

Factores agravantes

Los factores agravantes básicos son la isquemia, que retrasa la cicatrización, la neuropatía, que retrasa el reconocimiento de la úlcera por el paciente, y la infección.

La infección no suele ser la responsable de la úlcera, excepto en casos concretos de infecciones fúngicas (*tinea pedis*, candidiasis) en los espacios interdigitales. Sin embargo va a determinar, en gran manera, tanto el tratamiento como el pronóstico de cualquier lesión del pie. La solución de continuidad de la piel que supone una úlcera en el pie es una puerta de entrada para microorganismos. Hay defectos en la respuesta leucocitaria que pueden provocar una alteración en la respuesta a la infección de los diabéticos³¹ que, junto a la pérdida de la sensibilidad provocada por la neuropatía, permite que el paciente camine sobre tejidos infectados sin ser consciente de ello facilitando la difusión de la infección a planos más profundos y más proximales, incrementando su gravedad³⁹.

Los signos físicos tradicionales de calor, eritema, edema pueden no servir para el diagnóstico de la infección, pues pueden aparecer en su ausencia (v.g. osteoartropatía aguda de Charcot), o pueden no existir en casos de infección, sobre todo si hay una osteomielitis subyacente⁴⁰. La definición del tipo de infección se basa en métodos clínicos. Aislar un germen en una muestra no implica directamente que haya una infección significativa. Cualquier tejido blando expuesto se coloniza por flora bacteriana y se aislarán fácilmente organismos como *Staphylococcus aureus* y otras bacterias grampositivas. Sin embargo es poco probable que jueguen un papel significativo, a no ser que exista una evidencia clínica de infección. Es más, la administración de antibióticos en estas circunstancias puede provocar sobrecrecimiento de bacilos gramnegativos que se asocian a infecciones más severas del pie diabético⁴¹.

Un factor emergente de mal pronóstico de las úlceras del pie diabético es la insuficiencia renal en diálisis, pues tienen tasas significativamente más elevadas de amputación que los que no lo están (58,7 frente a 13,1/1.000/año; $p < 0,001$)⁴².

De todas formas hay múltiples factores agravantes clínicos que retrasan su cicatrización y facilitan la amputa-

Tabla 1 Evolución de pacientes diabéticos en función del grupo de riesgo de la International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)³⁴

	Úlcera	Infección	Amputación	Ingreso
G 1	2,4 (1,1-5,0)	1,9 (0,6-5,5)		
G 2A	1,2 (0,8-2,7)	2,3 (1,1-4,7)	10,9 (1,5-344,6)	13,6 (2,13-427,8)
G 2B	9,3 (5,7-15,2)	13,5 (7,6-24,9)	60,9 (11,8-1.826,5)	124,8 (26,1-3.690,7)
G 3A	50,5 (30,5-87,0)	19,2 (10,7-35,5)	36,3 (6,6-1.126,5)	60,7 (11,4-276,6)
G 3B	52,7 (27,2-109,8)	62,3 (30,7-30,6)	567,9 (136,3-2.439,0)	650,3 (156,4-2.795,1)

En todos: *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%).

ción. En general, la duración de la diabetes, la comorbilidad del paciente, la insuficiencia renal y la amputación previa son factores agravantes claramente establecidos. En concreto, en las úlceras neuropáticas: la duración de la diabetes, la insuficiencia renal, el edema, la amputación previa, el dolor en reposo (sin isquemia), la úlcera plantar y la infección profunda, y en las neuroisquémicas: la duración de la diabetes, la insuficiencia renal, el edema, la deformidad, la presión sistólica en el tobillo < 30 mmHg y las úlceras múltiples⁴³.

En el estudio EURODIALE, que incluye 1.088 úlceras de pie diabético en 14 centros europeos, se determinaron los factores pronósticos de la úlcera (tabla 2). El 47,4% eran isquémicas. Los pacientes con úlceras isquémicas tenían 10 años de edad más, la profundidad, el tamaño y la duración de la úlcera era mayor, y tenían más frecuentemente edema, insuficiencia cardíaca, incapacidad de caminar sin ayuda, disminución de la agudeza visual e infección⁴⁴.

Conclusión

La compleja fisiopatología del pie diabético podría resumirse en que la hiperglucemia crónica del diabético provoca alteraciones biofísicas y bioquímicas en diferentes órganos y sistemas del organismo, en el caso del pie sobre todo la neuropatía y la macroangiopatía, y menos la microangiopatía, las cuales convierten al pie del diabético en un pie de alto riesgo sobre el que unos factores desencadenantes, generalmente un traumatismo crónico y mantenido, provocan una úlcera. El pronóstico de la úlcera y, por tanto, de la extremidad va a estar en función de las propias neuropatía, de la macroangiopatía por la isquemia que provoca y de la infección que acompaña a la úlcera en mayor o menor grado.

Tabla 2 Factores pronósticos para la cicatrización de la úlcera del pie diabético⁴⁴

	OR (IC del 95%)	p
Edad, ×10 años	1,32 (1,17-1,49)	< 0,001
Úlcera profunda frente a superficial	1,66 (1,25-2,20)	< 0,001
Tamaño		< 0,001
1-5 frente a < 1 cm ²	2,25 (1,60-3,17)	
> 5 frente a < 1 cm ²	4,22 (2,64-6,72)	
Duración		< 0,001
1 semana-3 meses frente a < 1 semana	1,81 (1,15-2,85)	
> 3 meses frente a < 1 semana	2,61 (1,60-4,27)	
Edema pretibial	1,79 (1,27-2,51)	0,001
Insuficiencia cardíaca (III-IV NYHA)	2,03 (1,35-3,05)	0,001
Incapacidad de andar sin ayuda	2,50 (1,62-3,79)	< 0,001
Diálisis	2,20 (1,30-3,73)	0,04
Infección	1,47 (1,09-2,00)	0,012
Isquemia	2,31 (1,72-3,10)	< 0,001

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Bibliografía

1. Faris I. Mechanisms for the development of foot lesions. En: Faris I, editor. The management of the diabetic foot. 2nd ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1991. p. 5-8.
2. Boulton AJM. Peripheral neuropathy and the diabetic foot. The Foot. 1992;2:67-72.
3. Young MJ, Boulton AJM, Williams DRR, McLeod AF, Sonksen PH. A multi-centre study of the prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK diabetic clinics. Diabetologia. 1993;36:150-4.
4. Feibel JH. Neurologic complications of diabetes in the lower extremities. En: Sammarco GJ, editor. The foot in diabetes. 1st ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1991. p. 92-105.
5. Hatary Y. Diabetic peripheral neuropathy. Ann Inter Med. 1987;107:546-59.
6. Edmonds ME. The neuropathic foot in diabetes. Part I: Blood flow. Diabet Med. 1986;3:111-5.
7. Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. Diabet Med. 1995;12:298-301.
8. Purewal TS, Goss DE, Watkins PJ, Edmonds ME. Lower limb pressure in diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1995;18:377-81.
9. Cavanagh PR, Young MJ, Adams JE, Vickers KL, Boulton AJM. Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1994;17:201-9.
10. Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, Rezai K, Shamma AR, Kathol MH, et al. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film. Tc-MDP bone scintigraphy and MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1989;152:795-800.
11. Edmonds ME. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. En: Connor H, Boulton AJM, Ward JD, editors. The foot in diabetes. 1st ed. Chichester: Wiley & Sons; 1987. p. 121-33.
12. Thomson F, Veves A, Ashe H, Boulton AJM. A team approach to diabetic foot care: the Manchester experience. The Foot. 1991;1:75-82.
13. Boulton AJ, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, Becker DM, et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. Diabet Med. 1986;3:335-7.
14. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study. Am J Med. 1990;88:376-81.
15. Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, et al. Dorsalis pedis arterial bypass: Durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. J Vasc Surg. 1995;21:375-84.
16. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham study. Am J Hypertens. 1994;7:7s-12s.
17. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. Stroke. 1994;25:40-3.
18. Forst T, Pflutzner A, Kann P, Lobmann R, Schafer H, Beyer J. Association between diabetic autonomic C fibre neuropathy and medial wall calcification and the significance in the outcome of trophic foot lesions. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1995;103:94-8.
19. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJM, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. Diabetologia. 1993;36:615-21.
20. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Diabetes Care. 1993;16:1199-209.
21. Legerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. N Engl J Med. 1984;311:1615-9.
22. Jennings PE, Barnett AH. New approaches to the pathogenesis and treatment of diabetic microangiopathy. Diabet Med. 1988;5:111-7.

23. Flynn MD, Tooke JE. Microcirculation and the diabetic foot. *Vasc Med Rev.* 1990;1:121-38.
24. Ubbink DT, Jacobs MJ, Tangelder GJ, Slaaf DW, Reneman RS. Posturally induced microvascular constriction in patients with different stages of leg ischaemia. *Clin Sci.* 1991;81:43-9.
25. Bongard O, Fagrell B. Discrepancies between total and nutritional skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *VASA.* 1990;19:105-11.
26. Jacobs MJ, Beches RC, Jorning PJ, Slaaf DW, Reneman RS. Microvascular haemodynamics before and after vascular surgery in severe limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg.* 1990;4:525-9.
27. Parving HH, Viberti GC, Keen H, Christiansen JS, Lassen NA. Haemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism.* 1983;32:943-9.
28. MacRury SM, Lowe GDO. Blood rheology in diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1990;8:285-91.
29. Vermes I, Steinmetz E, Zeyen LJ, Van der Veen EA. Rheological properties of white blood cells are changed in diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia.* 1987;30:434-6.
30. Karandikar SS, Bapat RD, Puniyani RR. Haemorheology in diabetic foot. *J Postgrad Med.* 1994;40:21-2.
31. McIntyre KE. Control of infection in the diabetic foot: the role of microbiology, immunopathy antibiotics and guillotine amputation. *J Vasc Surg.* 1987;5:787-91.
32. Birke JA, Franks BD, Foto JG. First ray joint limitation, pressure and ulceration of the first metatarsal head in diabetes mellitus. *Foot Ankle Int.* 1995;16:277-84.
33. Leese G, Reid F, Green V, MacAlpine R, Cunningham S, Emslie-Smith AM, et al. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: a population-based study. *Int J Clin Pract.* 2006;60: 541-5.
34. Lavers LA, Peters EJG, Williams JR, Muedoch DP, Hudson A, Mavery DC. Reevaluating the way we classify the diabetic foot. *Diabetes Care.* 2008;31:154-6.
35. Murray HJ, Boulton AJ. The pathophysiology of diabetic foot ulceration. *Clin Podiatr Med Surg.* 1995;12:1-17.
36. Edmonds ME. The diabetic foot: pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15:899-916.
37. Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJM. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressures: a prospective study. *Diabetologia.* 1992;35:660-3.
38. Brand PW. Repetitive stress in the development of diabetic foot ulcers. En: Levin ME, O'Neal LW, editors. *The diabetic foot.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1988. p. 83-90.
39. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based disease Management programme. *Diabetes Care.* 2003;26:1069-73.
40. Caputo GM. Infection: Investigation and management. En: Boulton ME, Connor H, Cavanagh PR, editors. *The foot in diabetes.* 2nd ed. Chichester: Wiley & Sons; 1994. p. 203-10.
41. Jones EW, Peacock I, McLain S, Fletcher E, Edwards R, Finch RG, et al. A clinicopathological study of diabetic foot ulcers. *Diabetic Med.* 1987;4:475-9.
42. Lavery LA, Hunt NA, La Fontaine J, Baxter CL, Mdiip A, Boulton AJM. Diabetic foot prevention: a neglected opportunity in high-risk patients. *Diabetes Care.* 2010;33:1460-2.
43. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52:398-407.
44. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *Diabetologia.* 2008;51: 747-55.